



SERVIER 409

* * * * *

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

* * * * *

Applicants: Lucile VAYSSE-LUDOT, et al.
Serial No.: 10/669,302
Filed : September 24, 2003
Title : Process for the industrial synthesis of tetraesters ...

* * * * *

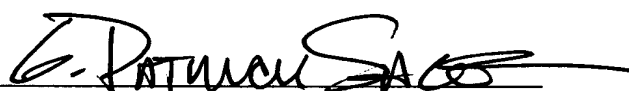
HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
WASHINGTON, D.C. 20231

CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT
UNDER 37 CFR § 1.55 AND 35 USC § 119

Sir:

Herewith please find a certified copy of French priority application Serial No. 0211765 filed September 24, 2002, and certified translation thereof into English, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,
THE FIRM OF HUESCHEN & SAGE

By: 
G. PATRICK SAGE, ATTORNEY

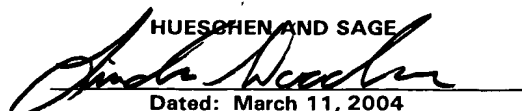
Dated: March 11, 2004.

Customer No. 25,666
500 Columbia Plaza
350 East Michigan Ave.
Kalamazoo, MI 49007
(616) 382-0030

Enclosures: Certified copy of French priority application Serial No. 0211765,
Certified translation thereof into English, and
Return postal card receipt.

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first-class mail in an envelope addressed to Commissioner of Patents and Trademarks, Alexandria, VA 22313-1450, on this date.


HUESCHEN AND SAGE
Dated: March 11, 2004



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 11765 filed on 24th September 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 15th DAY OF OCTOBER 2003

A. P. Brown

A P BROWN





NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JUL. 2003

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951



INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 24 SEPT. 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0211765 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 24 SEPT. 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 12911-P2			
Confirmation of a deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		No.	Date
		No.	Date
Conversion of a European Patent Application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i>		No.	Date
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New process for the industrial synthesis of tetraesters of 5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and application to the synthesis of bivalent salts of ranelic acid and their hydrates.			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			



First filing

INPINational
Institute for
Industrial Property**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

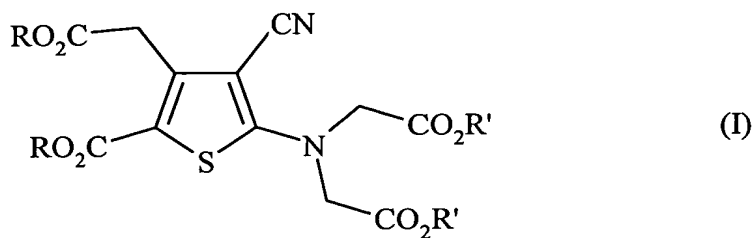
DEPOSITION OF DOCUMENTS			
DATE 24 SEPT. 2002			
PLACE 75 INPI PARIS			
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0211765		DB 540 W /260899	
Your references for this file: (optional)		12911-P2	
6 AUTHORISED AGENT			
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT	
Forename		Sylvie	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI [signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



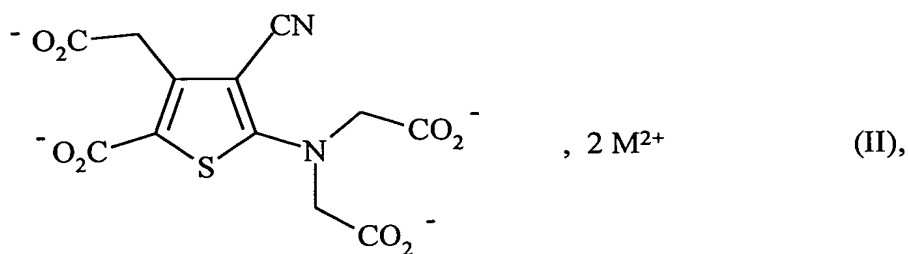
The present invention relates to a process for the industrial synthesis of tetraesters of 5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid and to the application thereof in the industrial production of bivalent salts of ranelic acid and their hydrates.

- 5 More specifically, the present invention relates to a new process for the industrial synthesis of compounds of formula (I) :



wherein R and R', which are the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group.

- 10 The compounds of formula (I) obtained according to the process of the invention are useful in the synthesis of ranelic acid, its strontium, calcium or magnesium salts of formula (II) :



wherein M represents strontium, calcium or magnesium,

and hydrates of the said salts.



The bivalent salts of ranelic acid have very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially pronounced anti-osteoporotic properties, making these compounds useful in the treatment of bone diseases.

5 The bivalent salts of ranelic acid, and more especially strontium ranelate, the preparation thereof and the therapeutic use thereof have been described in the European Patent Specification EP 0 415 850.

10 In view of the pharmaceutical interest of that compound, it has been important to be able to synthesise the intermediate of formula (I) by using an effective industrial synthesis process, allowing the compound of formula (I) to be obtained in a good yield and with excellent purity, but which is also readily transferable to the industrial scale.

The journal Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792, describes obtaining a compound of formula (I) ($R = R' = \text{ethyl}$) by reacting 5-amino-3-(carboxymethyl)-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid with ethyl bromoacetate, in the presence of potassium carbonate, followed by isolation in a highly dilute aqueous-organic medium.

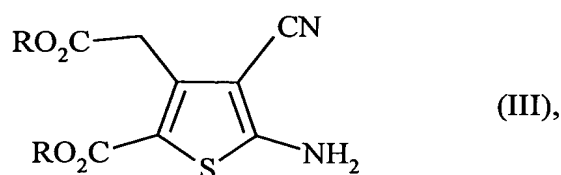
15 However, the low yield of that reaction (65 %), the large amount of aqueous saline waste generated by that reaction and, above all, the very long reaction time (5 days) have completely precluded use of that reaction on an industrial scale.

20 The Applicant has now developed a simple industrial synthesis process which allows the compound of formula (I) to be obtained in a very good yield, with a considerably shorter reaction time and excellent purity and in which the aqueous saline waste is completely avoided.

More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of compounds of formula (I),

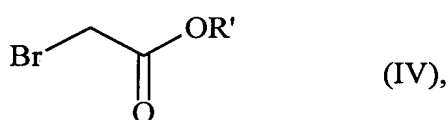
which process is characterised in that a compound of formula (III) :





wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

is reacted with a compound of formula (IV) :



5 wherein R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

in the presence of a catalytic amount of a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound,
and in the presence of potassium carbonate,
at the reflux of an organic solvent;

the reaction mixture is subsequently filtered;

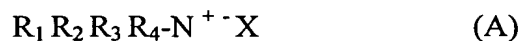
10 the mixture is then concentrated by distillation;

a co-solvent is then added,

and the reaction mixture is cooled and filtered

to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (I).

15 A C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound is understood to be a compound of formula (A) or a mixture of compounds of formula (A) :



wherein R₁ represents a (C₁-C₆)alkyl group, R₂, R₃ and R₄, which are the same or different, each represent a (C₈-C₁₀)alkyl group, and X represents a halogen atom.

20 C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compounds to which preference is given are the catalysts Adogen 464[®] and Aliquat 336[®].



Surprisingly, only the use of a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound allows the compound of formula (I) to be obtained both with a greatly reduced reaction time and with very good selectivity, in contrast to other types of quaternary ammoniums, as the following Table shows :

Catalyst	Duration of reaction	Content of reaction mixture
Tetrabutylammonium hydrogen sulphate (TBAHS)	12 hours	92 %
N,N-bis(2-hydroxyethyl)-N-methyl 1-dodecanaminium bromide	18 hours	82 %
Adogen 464 [®]	5 hours	96 %
Aliquat 336 [®]	4 hours	95 %

Furthermore, the somewhat simplified isolation (the precipitation step followed by filtration has been replaced by simple filtration of the reaction mixture) allows, by virtue of the particular conditions developed, the compound of formula (I) to be obtained not only in a very good yield (89 %) but also with excellent purity (greater than 98 %), whilst avoiding the burden on the environment that the aqueous saline waste represented.

- The amount of potassium carbonate is preferably from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
- The amount of compound of formula (IV) is preferably from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
- The initial volume of organic solvent is preferably from 6 to 12 ml per gram of compound of formula (III).



- Organic solvents that are preferred for the reaction are acetone and acetonitrile.
- A co-solvent that is preferred for isolation is methanol.

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate and methyl 5-[bis(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate, particular and preferred cases of the compounds of formula (I), are new compounds which are useful as synthesis intermediates in the chemical or pharmaceutical industry, especially in the synthesis of strontium ranelate and accordingly form an integral part of the present invention.

The Examples hereinbelow illustrate the invention but do not limit it in any way.

EXAMPLE 1 : Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Introduce into a reactor 400 kg of 5-amino-3-(carboxymethyl)-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, 478 kg of potassium carbonate, 2810 litres of acetone, 16 kg of Adogen 464[®] and 529.6 kg of methyl bromoacetate.

Bring the temperature to 60°C. After refluxing for 5 hours, cool the reaction mixture and then filter it. Concentrate the filtrate obtained.

Add methanol; cool and filter the suspension obtained, and then dry the powder.

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is thereby obtained in a yield greater than 85 % and with a chemical purity greater than 98 %.



EXAMPLE 2 : Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is obtained in the same manner as Example 1, but replacing Adogen 464[®] by Aliquat 336[®].

EXAMPLE 3 : Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is obtained in the same manner as Example 1, but replacing the acetone by acetonitrile.

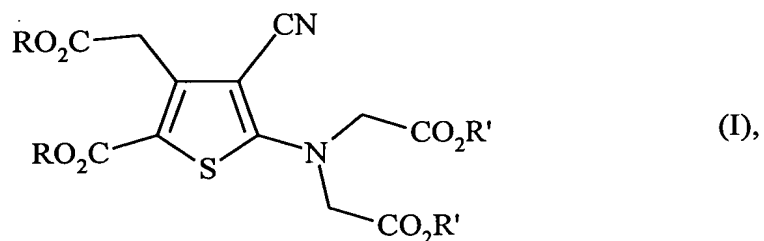
EXAMPLE 4 : Methyl 5-[bis(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Methyl 5-[bis(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is obtained in the same manner as Example 1, but replacing the 529.6 kg of methyl bromoacetate by 578.1 kg of ethyl bromoacetate.



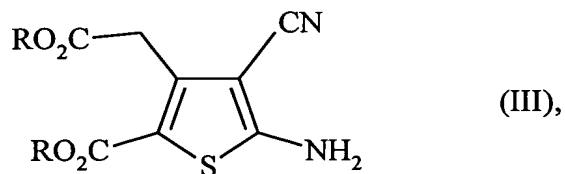
CLAIMS

1. Process for the industrial synthesis of compounds of formula (I) :



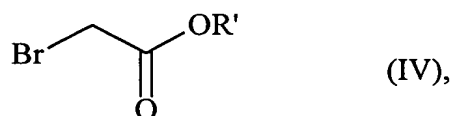
wherein R and R', which are the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

characterised in that a compound of formula (III) :



wherein R is as defined hereinbefore,

is reacted with a compound of formula (IV) :



wherein R' is as defined hereinbefore,



in the presence of a catalytic amount of a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound,
and in the presence of potassium carbonate,
at the reflux of an organic solvent;
5 the reaction mixture is subsequently filtered;
the mixture is then concentrated by distillation;
a co-solvent is then added,
and the reaction mixture is cooled and filtered
to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (I),

10 it being understood that a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound is a compound of formula (A) or a mixture of compounds of formula (A) :

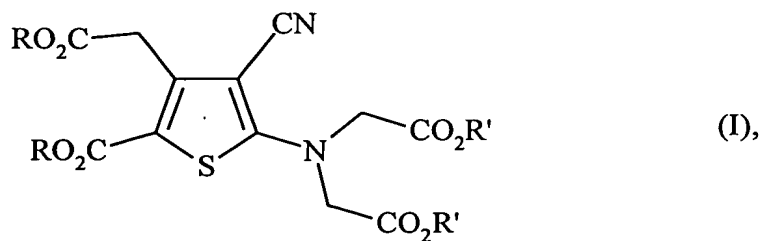


wherein R₁ represents a (C₁-C₆)alkyl group, R₂, R₃ and R₄, which are the same or different, each represent a (C₈-C₁₀)alkyl group, and X represents a halogen atom.

- 15 2. Synthesis process according to claim 1 allowing the compound of formula (I), wherein R represents a methyl group and R' represents an ethyl group, to be obtained.
3. Synthesis process according to claim 1 allowing the compound of formula (I), wherein R and R' each represent a methyl group, to be obtained.
4. Process according to any one of claims 1 to 3, characterised in that the C₈-C₁₀-type
20 quaternary ammonium compound is Adogen 464[®] or Aliquat 336[®].
5. Synthesis process according to any one of claims 1 to 4, characterised in that the amount of potassium carbonate is from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).



6. Synthesis process according to any one of claims 1 to 5, characterised in that the amount of compound of formula (IV) is from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
7. Synthesis process according to any one of claims 1 to 6, characterised in that the initial volume of organic solvent is from 6 to 12 ml per gram of compound of formula (III).
8. Synthesis process according to any one of claims 1 to 7, characterised in that the organic solvent used for the reaction is acetone or acetonitrile.
9. Synthesis process according to any one of claims 1 to 8, characterised in that the co-solvent used during isolation is methanol.
10. Synthesis process according to any one of claims 1 to 9, characterised in that the compound of formula (I) obtained has a chemical purity greater than 98 %.
11. Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate.
12. Methyl 5-[bis(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate.
13. Process for the synthesis of ranelic acid, its strontium, calcium or magnesium salts and hydrates of the said salts, starting from a compound of formula (I) :

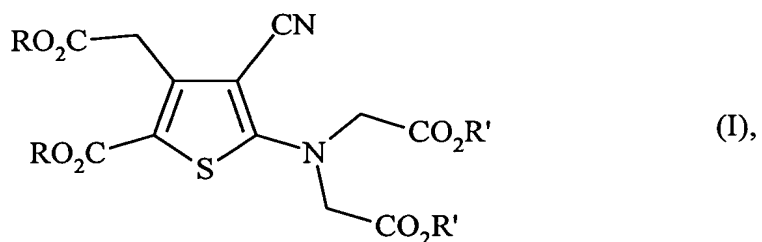




wherein R and R', which are the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

characterised in that the compound of formula (I) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 10.

- 5 **14.** Process for the synthesis of strontium ranelate and its hydrates, starting from a compound of formula (I) :



wherein R and R', which are the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

- 10 characterised in that the compound of formula (I) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 10.



Received on 10/10/02

INPI

National
Institute for
Industrial Property

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 1

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		12911-P2	
NATIONAL REGISTRATION NO.			
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New process for the industrial synthesis of tetraesters of 5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and application to the synthesis of bivalent salts of ranelic acid and their hydrates.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		VAYSSE-LUDOT	
Forenames		Lucile	
Address	Street	150, route de Rançon	
	Postal code and town	76490	SAINT-WANDRILLE-RANCON (France)
Belonging company (optional)			
Surname		LECOUVE	
Forenames		Jean-Pierre	
Address	Street	93, rue du Docteur Vigné	
	Postal code and town	76000	LE HAVRE (France)
Belonging company (optional)			
Surname		LANGLOIS	
Forenames		Pascal	
Address	Street	3, allée du Bassin	
	Postal code and town	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 24 September 2002 [signature] Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.





BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **20 JUIN 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 250899

REMISE DES PIÈCES DATE 24 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 24 SEP. 2002 Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 12911-P2		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse industriel des tétraesters de l'acide 5-[bis (carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et application à la synthèse des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

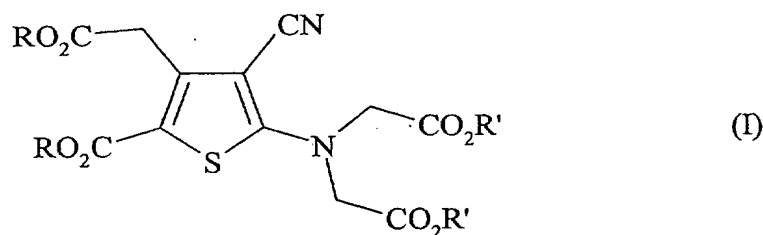
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DE LA PIÈCE DATE 24 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0211765 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		12911-P2	
6 MANDATAIRE			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

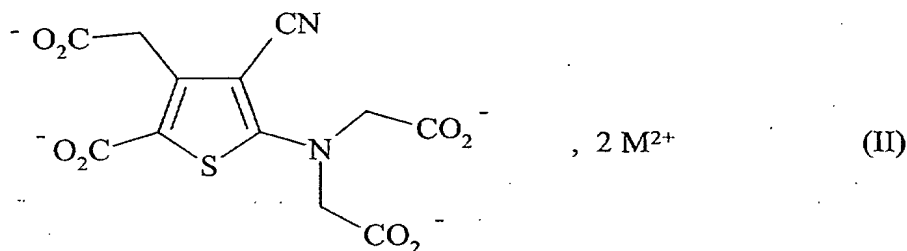
La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel des tétraesters de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et leur application à la production industrielle des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates.

- 5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industriel des dérivés de formule (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- 10 Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium de formule (II) :



dans laquelle M représente le strontium, le calcium ou le magnésium,

- 15 et des hydrates desdits sels.

Les sels bivalents de l'acide ranélique possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ces composés utiles dans le traitement des maladies osseuses.

Les sels bivalents de l'acide ranélique, et plus particulièrement le ranélate de strontium, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse industriel performant, permettant l'obtention du composé de formule (I) avec un bon rendement et une excellente pureté, mais également facilement transposable à l'échelle industrielle.

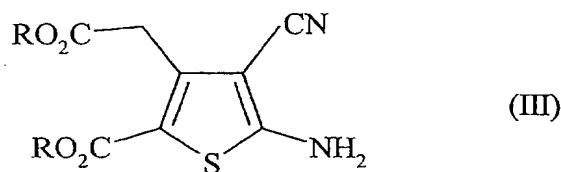
Le journal Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792, décrit l'obtention d'un dérivé de formule (I) ($R = R' = \text{éthyle}$) par réaction de l'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique avec le bromoacétate d'éthyle, en présence de carbonate de potassium, suivie d'un isolement en milieu hydro-organique très dilué.

Cependant, le faible rendement de cette réaction (65 %), la grande quantité de rejets aqueux salins générée par cette réaction, et surtout le temps de réaction très important (5 jours), étaient totalement dissuasifs quant à l'utilisation de cette réaction à l'échelle industrielle.

La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse industriel simple, permettant d'obtenir le composé de formule (I) avec un très bon rendement, un temps de réaction considérablement plus court et une pureté excellente, et dans lequel les rejets aqueux salins sont complètement supprimés.

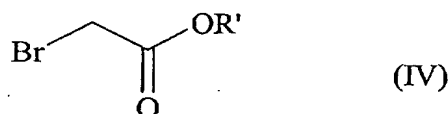
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel des composés de formule (I),

caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (III) :



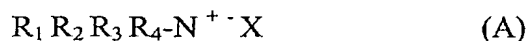
dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

avec un composé de formule (IV) :



- 5 dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀,
et de carbonate de potassium,
au reflux d'un solvant organique,
que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,
- 10 puis que l'on concentre le milieu par distillation,
que l'on ajoute ensuite un cosolvant,
refroidit et filtre le mélange réactionnel,
pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I).

- 15 Par ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀, on entend un composé de formule (A) ou un mélange de composés de formule (A) :



dans laquelle R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆), R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₈-C₁₀), et X représente un atome d'halogène.

Les ammoniums quaternaires de type C₈-C₁₀ préférés sont les catalyseurs Adogen 464[®] et Aliquat 336[®].

De façon surprenante, seule l'utilisation d'un ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀ permet l'obtention du composé de formule (I) à la fois avec un temps de réaction très réduit et avec une très bonne sélectivité, à la différence d'autres types d'ammoniums quaternaires, comme le montre le tableau suivant :

Catalyseur	Durée de réaction	Titre du milieu réactionnel
Tétrabutylammoniumhydrogénosulfate (TBAHS)	12 h	92 %
Bromure de N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-N-méthyl 1-dodécaminium	18 h	82 %
Adogen 464 [®]	5 h	96 %
Aliquat 336 [®]	4 h	95 %

De plus, l'isolement, pourtant simplifié (l'étape de précipitation suivie d'une filtration a été remplacée par une simple filtration du mélange réactionnel) permet, grâce aux conditions particulières qui ont été mises au point, d'obtenir le composé de formule (I), non seulement avec un très bon rendement (89 %), mais également avec une pureté excellente (supérieure à 98 %), et en supprimant la charge environnementale que représentaient les rejets aqueux salins.

- La quantité de carbonate de potassium est préférentiellement comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
- La quantité de composé de formule (IV) est préférentiellement comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).

- Le volume initial de solvant organique est préférentiellement compris entre 6 et 12 ml par gramme de composé de formule (III).
- Les solvants organiques préférés pour la réaction sont l'acétone et l'acétonitrile.
- Le cosolvant préféré pour l'isolement est le méthanol.

5 Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène carboxylate de méthyle et le 5-[bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle, cas particuliers et préférés des composés de formule (I), sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du ranélate de strontium, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

10

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

Dans un réacteur, charger 400 kg d'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, 478 kg de carbonate de potassium, 2810 l d'acétone, 16 kg d'Adogen 464[®] et 529,6 kg de bromoacétate de méthyle.

15

Amener la température à 60°C. Après 5 h de reflux, refroidir le mélange réactionnel, puis le filtrer. Concentrer le filtrat obtenu.

Ajouter du méthanol, refroidir et filtrer la suspension obtenue, puis sécher la poudre.

20 Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement supérieur à 85 % et une pureté chimique supérieure à 98 %.

EXEMPLE 2 : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophènegarboxylate de méthyle.

Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène
garboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant
5 l'Adogen 464[®] par l'Aliquat 336[®].

EXEMPLE 3 : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophènegarboxylate de méthyle.

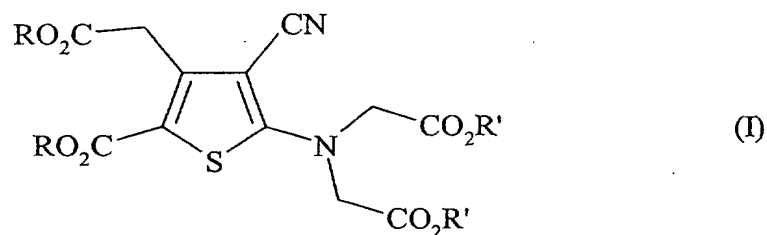
Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène
garboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant
10 l'acétone par l'acétonitrile.

EXEMPLE 4 : 5-[Bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophènegarboxylate de méthyle.

Le 5-[bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène
garboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant
15 les 529,6 kg de bromoacétate de méthyle par 578,1 kg de bromoacétate d'éthyle.

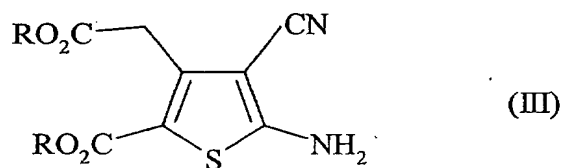
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industriel des composés de formule (I) :



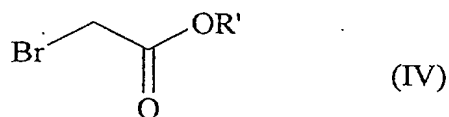
dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (III) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

avec un composé de formule (IV)



dans laquelle R' est tel que défini précédemment,

en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀,
et de carbonate de potassium,

au reflux d'un solvant organique,

que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,

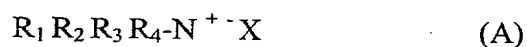
5 puis que l'on concentre le milieu par distillation,

que l'on ajoute ensuite un cosolvant,

refroidit et filtre le mélange réactionnel,

pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I).

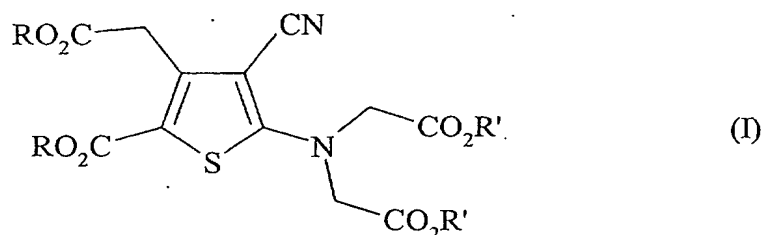
10 étant entendu que par ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀, on entend un composé de formule (A) ou un mélange de composés de formule (A) :



dans laquelle R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆), R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₈-C₁₀), et X représente un atome d'halogène.

- 15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente le groupement méthyle, et R' représente le groupement éthyle.
3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R et R' représentent chacun le groupement méthyle.
- 20 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀ est l'Adogen 464[®] ou l'Aliquat 336[®].
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la quantité de carbonate de potassium est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).

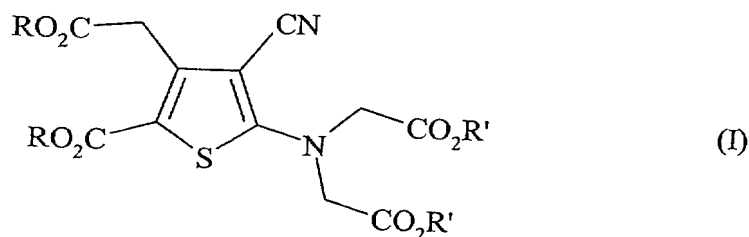
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la quantité de composé de formule (IV) est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le volume initial de solvant organique est compris entre 6 et 12 ml par gramme de composé de formule (III).
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour la réaction est l'acétone ou l'acétonitrile.
9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le cosolvant utilisé lors de l'isolement est le méthanol.
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le composé de formule (I) obtenu a une pureté chimique supérieure à 98 %.
11. 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.
12. 5-[Bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.
13. Procédé de synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium et des hydrates desdits sels, à partir d'un composé de formule (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

- 5 **14.** Procédé de synthèse du ranélate de strontium et de ses hydrates à partir d'un composé de formule (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 10 caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		12911-P2	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse industriel des tétraesters de l'acide 5-[bis (carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et application à la synthèse des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		VAYSSE-LUDOT	
Prénoms		Lucile	
Adresse	Rue	150, route de Rançon	
	Code postal et ville	76490	SAINT-WANDRILLE-RANCON (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LECOUVE	
Prénoms		Jean-Pierre	
Adresse	Rue	93, rue du Docteur Vigné	
	Code postal et ville	76000	LE HAVRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LANGLOIS	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	3, allée du Bassin	
	Code postal et ville	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 24 septembre 2000 Sylvie LECHELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

